

コンサルテーション・リエゾンにおける SSRI(選択的セロトニン再取込み阻害薬)の臨床応用

稲垣 卓司*, 宇谷 悦子*, 川向 哲也*,
安川 玲*, 安田 英彰*, 岡崎 四方*,
宮岡 剛*, 水野 創一*, 堀口 淳*

Key words

antidepressants, consultation-liaison psychiatry, SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor), SNRI(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor)

1. はじめに

現在 SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) はうつ病や全般性不安障害, 強迫性障害, パニック障害などの精神疾患に有用性が認められ, 精神科臨床で広く使用されている。一方で選択的にセロトニン系を賦活する薬理作用から, 精神疾患以外の領域で, セロトニン系がその病態に関与している可能性のある疾患にも, 使用され始めている。今回, 我々は最近の内外の文献から, 他の身体科で様々な疾患に使用され, 有効性を示唆する報告について概観した。コンサルテーション・リエゾン精神医学の立場からも, 適応外使用ではあるが, 他の科で精神疾患以外に使用される状況を把握しておくことは, 今後の診療や研究をすすめる際にも有用であると思われる。

2. 慢性疼痛への利用

従来抗うつ薬は慢性疼痛に対して用いられてきている。3環系や4環系の抗うつ薬が使用されていたが, 抗コリン作用による副作用など, 長期の使用の認容性などから, 近年 SSRI や SNRI (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor) の慢性疼痛への使用が注目され, 試みられている。鎮痛効果は, 動物実験では3環系の方が SSRI より効果が強いという報告もあるが¹⁸⁾, 同等という評価もある¹⁴⁾。抗うつ薬はうつ状態を改善するのに必要な量よりはるかに少ない量で, かつ早期に鎮痛作用を発揮することから, 抗うつ薬の鎮痛作用は抗うつ作用とは別の機序と考えられている⁴⁾¹⁸⁾。抗うつ薬の作用機序としては, 脊髄を含めた中枢神経系での内因性のオピオイド系を賦活したり, セロトニン, ノルアドレナリンが関与する下行性の疼痛抑制路のシナプス間隙で, セロトニンおよびノルアドレナリンの再取

Clinical application of SSRI to physical disorders in consultation-liaison psychiatry

*島根大学医学部精神医学講座〔〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1〕 Takuji Inagaki, Etsuko Utani, Tetsuya Kawamukai, Rei Yasukawa, Hideaki Yasuda, Shihoh Okazaki, Tsuyoshi Miyaoka, Soichi Mizuno and Jun Horiguchi : Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Shimane University, Enya, Izumo, Shimane 693-8501

【稲垣卓司 E-mail : inagaki@med.shimane-u.ac.jp】

込みを阻害することで、抑制系を賦活して鎮痛効果を発揮するものと思われる⁴⁾⁹⁾¹⁸⁾²³⁾。

臨床への応用では近年報告がなされてきている。Sindrupら²²⁾は29例の糖尿病性神経痛の患者にパロキセチンとイミプラミンとプラセボ投与の比較試験を行ない、パロキセチンが2週間で有意の鎮痛効果を示し、イミプラミンと同等の効果であったと報告している。Shimodozonoら²¹⁾は28例の脳卒中後の中枢性疼痛患者に対してフルボキサミン（最終50 mg/日以下の症例が22例）を投与し、2-4週間で有意に鎮痛効果を示し、また特に脳卒中後、早期の患者ほど有効と報告している。またうつ病尺度の点数の減少と、疼痛スケールの点数の減少には相関性がみられなかったとしている。

近年、麻酔科領域でも薬剤抵抗性の慢性疼痛にパロキセチンを使用し、効果を示した報告がなされている。馬場ら²⁾は脊髄損傷による両下肢痛や、脊椎管狭窄症や変形性脊椎症などによる下肢痛やしびれなどを呈する5例に、ブロック療法や3環系抗うつ薬などを投与しても効果がみられなかったため、パロキセチンを投与したところ、全例に、著明な効果を認めたと報告している。またこの論文の中ではパロキセチンが、3環系抗うつ薬やSNRIよりも鎮痛効果が大きいと述べている。また最近では、慢性の頭痛に対しても有効性が報告されている⁸⁾。

次に、我々もコンサルテーション・リエゾンにおいて、慢性の疼痛にSSRIを使用し、著効した症例を経験したので簡単に提示する（症例は匿名性に配慮し内容を若干修飾している）。

（自験例：顎関節症）

症例 64歳女性：主婦 52歳の時、耳鳴、耳痛、肩こり、不眠で近医精神科受診。安定剤と睡眠薬処方を受けている。61歳時、開口障害、右顎関節痛と舌痛が生じ、A歯科医院を受診。顎関節痛は両側に及んだ。スプリントと開口訓練で症状は軽快傾向であったが、精神的ストレスで痛みが増強し変動するため、63歳時当科に紹介となった。歯科におけるNSAIDsなどの鎮痛剤は無効であった。歯科診断としてはブラキシズムが強く、咀嚼筋の障害が疑われた。初診時、両顎

関節痛と舌痛を訴えた。夫が病弱なことや将来の不安が背景要因として考えられた。SDS (self-rating depression scale) 44点。パロキセチン (10-20 mg/日) 投与で、約3週間で下顎の緊張と痛みが軽減した。開口27 mmが38 mmに改善、VAS (visual analogue scale) も100 mmが30 mmに低下した。

（まとめ）顎関節症は様々な要因が重なって生じる疾患で、患者に苦痛を与え、日常生活に支障をきたす。治療は歯科治療が優先されるが、心理的要因の強い症例には心身医学的な関与が必要となる。薬物治療では鎮痛剤が主体である。しかし、顎関節症の鎮痛剤治療においては無効なことも多く、治療に難渋することがある。本例は患者の心理面に配慮しつつ、薬物療法においてSSRIを使用したところ有効であった。今後、同様の症例の治療の選択のひとつに、SSRIの使用も有用であることが示唆された。

（自験例：肛門痛）

症例 68歳男性：無職 61歳の時、高所から転落し腰椎圧迫骨折をきたした (L2) ため、合計4回の入院を繰り返した。膀胱直腸障害が残り、自己導尿するようになった。徐々に肛門部痛と会陰部痛が生じ、持続。器質的な病変は認めないが、同部の疼痛のため歩行がしづらくなった。多種の鎮痛剤を試みるも不変であった。このため68歳時、整形外科より精神科にコンサルトがあり、慢性疼痛に対してミルナシプラン25 mg/日を投与した。2週後に変化がなかったため、パロキセチン10 mg/日を投与したところ、3、4日めから痛みが軽減し、以前は100 m歩行がやっとであったが、1 kmの散歩ができるようになった。VASは80 mmが50 mmに低下した。

（まとめ）我々は、慢性の持続性の肛門痛を呈した症例を6例経験し報告した⁶⁾。外科領域において、慢性の肛門痛は通常の検査で原因となる異常が認められない場合、その治療に難渋する。器質的な所見がない場合、精神医学的要因が発症や増悪に関与していることが考えられ、しばしば精神科コンサルテーション・リエゾンに紹介される。患者は痛みを持続的に訴え、社会生活上の不適応をきたしていることが多い。全例とも診療経過の

中で、肛門痛に対して鎮痛剤が投与されたが有効なものはない。2症例でSSRIを使用したところ、痛みが軽減した。1例でSNRIが有効であった。

ところで、SSRIとSNRIの鎮痛効果の比較についてはまだ一定の見解は得られていない。鎮痛機序にセロトニン、ノルアドレナリンが強く影響しているとされるため、セロトニンによるsingle actionのSSRIに比べ、dual actionであるSNRIの有効性が高い可能性も指摘されている¹³⁾。町田ら¹³⁾も慢性疼痛患者にSNRIを投与し、有意な改善効果を報告しているが、SSRI投与において効果が乏しかった例で、SNRIが有効である可能性を示唆している。一方で疼痛性障害患者35例に対するSSRIとSNRIの2重盲験試験で、SSRIの方が有意に鎮痛効果がみられたとする報告¹⁾もある。また馬場ら²⁾もペインクリニックにおいて、慢性疼痛の患者で3環系抗うつ薬(アミトリプチリン)やSNRI(ミルナシプラン)を十分量投与しても効果のみられなかった5例に対して、SSRI(パロキセチン)に変更したところ著効したと報告している。鎮痛効果の比較については、一定の知見がないため今後の研究が待たれる。

3. 婦人科領域での使用

1. 乳癌治療後のほてり

ほてり(hot flashes)は、異常な発汗やのぼせ、外陰部乾燥、頻尿、頭痛、肩こり、不眠、気分変動などとともに更年期(閉経後)のエストロゲン低下による主な症状であるが、乳癌の化学療法後にも生じる重要な症状である。乳癌治療後の約6割に生じるという報告もあり、対策が必要となる。エストロゲン補充をしたいところだが、乳癌の再発の危険があるため、日本ではビタミンEや漢方薬などが用いられてきた。しかし、現在まで最も頻度が高いほてりには有効な治療法がなかった。近年、この女性の乳癌治療後のほてりにSSRIが有効という研究が報告されてきている¹⁰⁾²⁸⁾。

Weitznerら²⁸⁾の報告では、対象が6ヵ月以内

に乳癌の化学療法を行なった者と施行中の者の中で、ほてりの程度が中等度から高度[HFQ: Hot Flashes Questionnaire(5段階0から4点で、4点が重度)を使用]で、閉経している13人(平均年齢52歳)である。評価はほてりの改善と、全身倦怠(MFSI: multidimensional fatigue symptom inventory)、不眠(PSQI: Pittsburgh sleep quality index)、抑うつ気分(CES-D: center for epidemiological study)の改善で検討した。パロキセチン20mg/日を投与し、1ヵ月後に評価した。結果はほてり指数が平均3.62が2.08に有意に減少した。同時に、不眠と抑うつ気分と全身倦怠感も有意に改善した。副作用を呈した者はいなかった。乳癌の化学療法後の閉経によるほてりの症状に、SSRIが有用と結論している。考察では閉経期(乳癌の化学療法後の患者)ではエストロゲンの低下をきたしており、エストロゲンが持つセロトニンの機能を高めるはたらきが、特に前頭葉(前頭前野において)にあることを考えると、エストロゲンの低下がセロトニン機能の低下をまねき、うつや不眠、全身倦怠感をきたすとしており、ここにSSRIがはたらくものと作用機序を推察している。

以上のように、乳癌の化学療法におけるほてりに対してSSRIの有用性が報告され始めており、ほてり発作に悩まされている乳癌患者にとっては期待できる結果である。また、ほてりに対するSSRIの作用機序については、セロトニンの発熱中枢の調節作用も考えられる²⁴⁾がよく分かっている²⁵⁾、今後のさらなる研究が期待される。

2. 月経周期と関連した精神疾患について

月経周期と関連した精神疾患の主なものに月経前症候群(PMS: premenstrual tension syndrome)と月経前不快気分障害(PMDD: premenstrual dysphoric disorder)がある。PMSは月経のある女性の約50~70%にみられるとされ、月経前に、乳房痛、腰痛や、むくみ、体重増加などの身体症状とうつ状態、イライラ感、睡眠障害などの精神症状を呈する¹⁷⁾。一方PMDDは月経のある女性の約3~8%にみられ¹²⁾、PMSの重症型と考えられ、著明な抑うつ

感、不安感、情緒不安定、集中困難、食行動変化、睡眠障害（過眠）などで、特に易怒性と衝動性が制御不能感をもってあらわれるとされる。これらの病態の背景にセロトニン機能異常が想定され、PMDDの治療としてSSRIが有効とする報告がある。しかも治療効果は速やかで、間歇投与でも有用であり、また精神症状、身体症状、問題行動も改善している¹²⁾。排卵抑制薬の有効性は期待ほど高くないため¹⁷⁾、本疾患にはSSRIが第一選択薬になると思われる。

4. 神経内科領域において

病的泣き笑い（強迫泣き笑い）(pathologic crying or laughing) は、不随意の制御不能の笑いや泣きが特徴の感情表出である。周囲の状況や刺激の大きさに不釣り合いな、本人にとっても自分の感情にそぐわない自動症的な泣き笑いである。その病因についてはよく分かっていないが、偽性球麻痺症状（両側錐体路障害）によるものが多いとされ、脳血管疾患や、多発性硬化症、ALS、アルツハイマー病や脳腫瘍などでもみられる²⁵⁾²⁷⁾。治療についてはレボドーパやアマンタジン、3環系の抗うつ薬（イミプラミン）が奏効することが知られている²⁰⁾²⁶⁾。近年、この病態に対して、SSRIも有効とされ、使用されてきている¹⁹⁾。病因はよく分からないが、アミン系の異常や、セロトニン系起始核やセロトニン上行系の障害などが推測されている¹¹⁾。

5. 泌尿器科領域での使用

1. 早漏の治療

セロトニン系は性機能を抑制するといわれている。逆にドーパミン系は刺激する。両者のバランスが性機能に影響している。以前から抗うつ薬の副作用を利用して、早漏の治療に用いられてきており、3環系のクロミプラミンが使用されていたが近年、SSRIも使用され、早漏に有効とする報告もみられる。

McMahonら¹⁵⁾は94人の早漏患者を2グループに分け、Aグループ（64人）にはパロキセチ

ン20mg/日を4週間投与し、治療に反応した者には性交の3~4時間前にその都度20mgを服用させた。Bグループ（33人）には初めから性交の3~4時間前にその都度20mgを投与した。治療前の患者の射精までの時間（ELT）は平均0.4分、平均性交回数は週0.4回であった。結果は、A群はパロキセチン4週間投与後、ELTは4.5分に伸び、性交回数も週2.4回に増加した。1~2週目に効果が現れていた。このうち36人では性交の度に服用した4週間においても改善がみられ、ELTが5.5分に延長した。B群においてもELTが1.5分に延長し、性交回数も2.2回に増加したとして、パロキセチンの早漏患者への有用性を報告している。また、早漏患者にパロキセチンを長期投与しても、性交前にその都度投与しても効果を認めるが、長期投与している方が有意に効果があったとしている。一方、うつ病患者のSSRI治療においては射精障害が起きるという報告があり、長期投与で射精障害の出現する患者には適時投与が有用としている。

実際、SSRI使用時に性機能不全が50%以上の発生率で生じるとされ、射精遅延を早漏の治療に使うことについては、射精がおきない、快感を伴わないなど苦痛であるとの意見¹⁶⁾もあり、今後の検討が必要であろう。

2. 前立腺癌治療後のほてりに対する治療

女性の乳癌患者の術後のほてりに対するSSRIの有効性の報告は前述したが、最近では男性の前立腺癌治療後のほてりの治療にもSSRIやSNRIが有効との報告²⁴⁾もある。

（自験例；前立腺癌術後）

症例：69歳男性 無職。65歳時、前立腺癌のため除癌術と放射線療法を受けた。同年抑うつ気分が強まり、当科に紹介となった。その後抑うつ症状は改善したが、66歳頃から寒気と体のほてり、胸のむかつく感じを生じるようになった。ほてりは夜間に強く、布団をはずさないといけなほどであった。経過をみるが改善しないため、68歳時、SSRI（パロキセチン）を10mg/日投与したところ、ほてりや胸の不快感が軽快した。効果は徐々に1ヵ月くらいで現れ、3ヵ月後も「やは

り同薬を服用しているとほてりが少なく楽です。」と話しており、SSRIが前立腺癌術後のほてりにも有効なことが示唆された。

6. 皮膚科領域での利用

重症の皮膚掻痒症は原因不明の、あるいは様々な重篤な身体疾患にともなって生じ、治療が難しいとされる。Zyliczら²⁹⁾は固形腫瘍、血液悪性腫瘍、非腫瘍性の重症皮膚掻痒症患者26名(8例は薬剤性、7例は傍腫瘍性、3例は胆汁うっ滞性など)に対してパロキセチン20mg/日およびプラセボをそれぞれ7日間投与し、効果を比較した。結果は、パロキセチン投与期間中の方が有意に改善した。しかも投与2-3日目に効果がみられたとしている。また作用機序については、痒み刺激は脊髄後角でシナプスし、上行し、大脳の感覚系へ投射する。この痒みに関する伝達の調整に、オピオイド系とセロトニン系が関与している。パロキセチン投与により、このセロトニン系を刺激する可能性と、肝臓のCYP2D6酵素は他のオピオイド系の痒み物質を活性化するが、パロキセチンがこのCYP2D6酵素を抑制することによって、痒みが軽減すると考察している。

7. 消化器系での使用

セロトニン系の働きは腸管においても重要であり、過敏性腸症候群(IBS: irritable bowel syndrome)の病態に関連するといわれている。腸管の運動異常、分泌の異常、腸管の過感受性などである。このような観点から、治療のひとつに以前から3環系の抗うつ薬が使用され、今日SSRIも使用されるようになってきている。Creedら³⁾はIBSの患者に精神療法とSSRI(パロキセチン)と、止痢剤などの通常の治療薬投与の3群を比較し、パロキセチン投与群で疼痛の頻度を減少させたとしている。また精神療法と同じように、通常の内科治療のみより精神面と身体面のQOLを改善したと報告している。さらに医療経済面でも通常の治療に比べて有用と指摘している。しかし現在のところ、IBSに対するSSRIの治療効果の評価は

定まっておらず⁷⁾、今後この領域でも知見が積み重ねられていく必要があると思われる。

8. おわりに

SSRIが精神科領域以外の身体疾患に適応外使用ではあるが、臨床応用されるようになってきている。臨床の評価もまだはっきりしないものが多いが、今後も身体科において使用される機会が増えてくることが予想される。コンサルテーション・リエゾンに関わる精神科医は、SSRIの身体科での臨床応用について、その薬理作用の特徴や、副作用を十分認識して対応していく必要があると思われる。

文 献

- 1) Aragona M, Bancheri L, Perinelli D, et al (2005) Randomized double-blind comparison of serotonergic (Citalopram) versus noradrenergic (Reboxetine) reuptake inhibitors in outpatients with somatoform, DSM-IV-TR pain disorder. *Eur J Pain*, 9: 33-38.
- 2) 馬場三和, 小林洋二 (2004) 選択的セロトニン再取込み阻害薬, 塩酸パロキセチンが著効した薬剤抵抗性の慢性疼痛の5症例. *ペインクリニック*, 25: 349-352.
- 3) Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, et al (2003) The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 124: 303-317.
- 4) Duman EN, Kesim M, Kadioglu M, et al (2004) Possible Involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J Pharmacol Sci*, 94: 161-165.
- 5) Guttuso T (2004) Hot flashes refractory to HRT and SSRI therapy but responsive to Gabapentin therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 27: 274-276.
- 6) 稲垣卓司, 上垣 淳, 水野創一, 他 (2004) 慢性肛門痛を呈する患者の精神医学的検討. *総合病院精神医学*, 16: 35-41.

- 7) Jackson JL, O'Malley PG, Santro J, et al (2000) Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med*, 108 : 65-72.
- 8) 北見公一 (2004) 慢性連日性頭痛治療におけるフルボキサミンの有用性について. *日本頭痛学会雑誌*, 31 : 179-181.
- 9) 古関啓二郎, 岩佐博人, 武田直巳, 他 (2000) 慢性疼痛に対する抗うつ薬療法の意義について. *精神科治療学*, 15 : 275-279.
- 10) 黒木祥司 (2002) 乳癌術後内分泌療法時のほてり, 不眠にパロキセチンが有効であった症例. *Pharma Medica*, 20 : 87-89.
- 11) Low BL and Chong SA (1998) Treating poststroke pathologic crying with fluoxetine. *J clin Psychopharmacol*, 18 : 252.
- 12) Luisi AF and Pawasauskas JE (2003) Treatment of premenstrual dysphoric disorder with selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacotherapy*, 23 : 1131-1140.
- 13) 町田英世, 中井吉英 (2004) 慢性疼痛症における milnacipran の使用と有用性の検討. *心身医*, 44 : 756-762.
- 14) Mattia C, Poletti F, Colussi F, et al (2002) New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol*, 68 : 105-114.
- 15) McMahon CG and Touma K (1999) Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride. *Int J Impot Res*, 11 : 241-246.
- 16) 三村 将, 巽 雅彦 (2005) うつ病患者の機能障害と QOL に関する検討. *新薬と臨床*, 54 : 35-41.
- 17) 中山和彦, 仲條龍太郎 (2004) 個々の身体疾患・診察場面における患者の心理・精神症状とその対応 産婦人科疾患・出産. *精神科治療学* 19 (増刊号) : 227-230.
- 18) 大塚直樹, 横川史子, 増田 豊, 他 (2001) 抗うつ薬の鎮痛作用, *ペインクリニック*, 22 : 1431-1436.
- 19) Panzer MJ and Mellow AM (1992) Antidepressant treatment of pathological laughing or crying in elderly stroke patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 5 : 195-199.
- 20) Schiffer RB, Herndon RM and Rudeck RA (1985) Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *N Eng J Med*, 6 : 1480-1482.
- 21) Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T, et al (2002) Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluboxamine. *Intern J Neuroscience*, 112 : 1173-1181.
- 22) Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al (1990) The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain*, 42 : 135-144.
- 23) Singh VP, Jain NK and Kulkarni SK (2001) On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain Res*, 915 : 218-226.
- 24) Stearns V (2004) Management of hot flashes in breast cancer survivors and men with prostate cancer. *Current Oncology Reports*, 6 : 285-290.
- 25) 高堂裕平, 五十嵐修一, 赤岩靖久, 他 (2002) 橋底部病変にて病的笑いを呈した多発性硬化症の1例. *臨床神経学*, 42 : 519-521.
- 26) 宇高不可思 (2001) 病的泣き笑いの薬物治療. *Modern Physician*, 21 : 1297.
- 27) Victor M and Ropper AH (2001) Pathologic (Pseudobulbar, Forced, Spasmodic) Laughing and Crying. In : *Principles of Neurology*, New York, Mc Graw-Hill, pp 541-542.
- 28) Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, et al (2002) A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 23 : 337-345.
- 29) Zyllicz Z, Krajnik M and van Sorge AA (2003) Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*, 26 : 1105-1111.